## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selincro 18 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 18,06 mg nalmefeen (nalmefene) (als hydrochloridedihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 60,68 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit, ovaal, biconvex van vorm, 6,0 x 8,75 mm filmomhulde tablet met de letter "S" gegraveerd op één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Selincro is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (*Drinking Risk Level* (DRL)) [zie rubriek 5.1], zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen.

Selincro dient alleen te worden voorgeschreven in combinatie met continue psychosociale ondersteuning, gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie.

Selincro moet alleen worden gestart bij patiënten die twee weken na de initiële evaluatie een hoog DRL blijven houden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Bij een eerste bezoek moeten de klinische status van de patiënt, de alcoholafhankelijkheid en het niveau van alcoholconsumptie (op basis van rapportage door de patiënt) worden geëvalueerd. Daarna moet de patiënt worden gevraagd om zijn of haar alcoholconsumptie gedurende ongeveer twee weken bij te houden.

Bij het volgende bezoek kan Selincro worden gestart bij patiënten die een hoog DRL (zie rubriek 5.1) behielden gedurende deze twee weken, in combinatie met psychosociale interventie gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie.

Selincro moet indien nodig ingenomen worden. Op elke dag dat de patiënt een risico op het drinken van alcohol voorziet, dient één tablet ingenomen te worden, bij voorkeur 1 tot 2 uur voordat men denkt te gaan drinken. Als de patiënt al alcohol gedronken heeft zonder Selincro in te nemen, moet de patiënt zo snel mogelijk één tablet innemen.

De maximale dosering van Selincro is één tablet per dag. Selincro kan met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

Tijdens de belangrijkste studies werd de grootste verbetering gezien binnen de eerste 4 weken. De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak de farmacotherapie voort te zetten, dient op regelmatige basis (bijvoorbeeld maandelijks) te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De arts dient de vooruitgang van de patiënt in het reduceren van alcoholconsumptie, algemeen functioneren, therapietrouw en alle mogelijke bijwerkingen te blijven beoordelen. Voor het gebruik van Selincro onder gerandomiseerde en gecontroleerde condities zijn klinische data beschikbaar over een periode van 6 tot 12 maanden. Voorzichtigheid is geboden als Selincro langer dan 1 jaar wordt voorgeschreven.

<u>*Speciale patiëntengroepen*</u>

*Oudere patiënten (≥65 jaar)*
Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Nierinsufficiëntie*
Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Leverinsufficiëntie*
Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van Selincro bij kinderen en adolescenten <18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

<u>Wijze van toediening</u>

Selincro is voor oraal gebruik.
De filmomhulde tablet moet in zijn geheel ingeslikt worden.
De filmomhulde tablet mag niet gedeeld of verbrijzeld worden omdat nalmefeen sensibilisatie van de huid kan veroorzaken wanneer het in direct contact komt met de huid (zie rubriek 5.3).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Patiënten die opioïde agonisten gebruiken (zoals opioïde analgetica, opioïden voor substitutietherapie met opioïde agonisten (zoals methadon) of partiële agonisten (zoals buprenorfine)) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een huidige of recente opioïde-verslaving.

Patiënten met acute ontwenningsverschijnselen na het staken van opioïden.

Patiënten bij wie recent opioïdgebruik wordt vermoed.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie).

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min per 1,73 $m^2$).

Patiënten met een recente geschiedenis van een acuut alcoholonthoudingssyndroom (waaronder hallucinaties, convulsies en delirium tremens).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Selincro is niet bestemd voor patiënten die onmiddellijke alcoholonthouding als behandeldoel hebben. Reductie van alcoholconsumptie is een tussentijds doel op de weg naar alcoholonthouding.

Toediening van opioïden

Wanneer in een noodsituatie het toedienen van opioïden noodzakelijk is bij een patiënt die Selincro gebruikt, is het mogelijk dat de hoeveelheid toe te dienen opioïden om het gewenste effect te bereiken groter is dan gewoonlijk. De patiënt moet zorgvuldig gemonitord worden op symptomen van ademhalingsdepressie, veroorzaakt door de toediening van opioïden, en andere bijwerkingen.

Als het nodig is om opioïden toe te dienen in een noodsituatie, moet de dosis altijd individueel bepaald worden. Wanneer ongewoon hoge doses nodig zijn, moet de patiënt zorgvuldig gemonitord worden.

Het gebruik van Selincro moet 1 week voor het voorziene gebruik van opioïden tijdelijk stopgezet worden. Bijvoorbeeld bij mogelijk gebruik van opioïde analgetica tijdens electieve chirurgie.
De voorschrijvende arts dient patiënten te waarschuwen dat het belangrijk is om, in het geval dat het gebruik van opioïden noodzakelijk wordt, de behandelende arts te informeren over recente Selincro inname.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van geneesmiddelen die opioïden bevatten (bijvoorbeeld hoestmiddelen, opioïde analgetica (zie rubriek 4.5)).

Comorbiditeit

*Psychiatrische aandoeningen*
Tijdens klinische studies werden psychiatrische effecten gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Als patiënten psychiatrische symptomen ontwikkelen die niet geassocieerd worden met het opstarten van een behandeling met Selincro en/of die niet van voorbijgaande aard zijn, moet de voorschrijvende arts alternatieve oorzaken van de symptomen overwegen en de noodzaak voor het voortzetten van de Selincro-behandeling evalueren. Selincro is niet onderzocht bij patiënten met een instabiele psychiatrische ziekte. Voorzichtigheid is geboden wanneer Selincro voorgeschreven wordt bij patiënten met huidige psychiatrische comorbiditeit, zoals een depressieve stoornis.

Het verhoogde suïciderisico bij alcohol- of druggebruikers, met of zonder gelijktijdige depressie, wordt niet verminderd door de inname van nalmefeen.

*Convulsieve aandoeningen*
Er is beperkte ervaring bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, inclusief convulsies gerelateerd aan alcoholonthouding.
Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt gestart met een behandeling gericht op reductie van alcoholconsumptie bij deze patiënten.

*Nier- en leverinsufficiëntie*
Selincro wordt in grote mate gemetaboliseerd door de lever en wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten met milde of matige lever- of milde of matige nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld door deze patiënten vaker te monitoren.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten met een verhoogde concentratie ALAT of ASAT (>3x ULN), aangezien deze patiënten waren uitgesloten tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma.

Oudere patiënten (≥65 jaar)

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Selincro bij patiënten ≥65 jaar met alcoholverslaving.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten ≥65 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Overige

Voorzichtigheid is geboden als Selincro wordt toegediend in combinatie met een krachtige UGT2B7-remmer (zie rubriek 4.5).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen *in vivo*-geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd.

Gebaseerd op *in vitro*-studies, worden er geen klinisch relevante interacties verwacht tussen nalmefeen, of haar metabolieten, en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de meest voorkomende CYP450- en UGT-enzymen of membraantransporteiwitten. Co-administratie met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van het UGT2B7-enzym (bijvoorbeeld diclofenac, fluconazol, medroxyprogesteronacetaat, meclofenaminezuur) kan de blootstelling aan nalmefeen significant verhogen. Bij incidenteel gebruik is het onwaarschijnlijk dat dit tot een probleem zou leiden, maar als een langdurige gelijktijdige behandeling met een sterke UGT2B7-inhibitor gestart wordt, kan de mogelijkheid van een verhoogde blootstelling aan nalmefeen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4). Omgekeerd kan co-administratie met een UGT-inducerend middel (bijvoorbeeld dexamethason, fenobarbital, rifampicine, omeprazol) mogelijk leiden tot subtherapeutische nalmefeenplasmaconcentraties.

Als Selincro gelijktijdig ingenomen wordt met opioïdagonisten (bijvoorbeeld bepaalde geneesmiddelen tegen hoest of verkoudheid, bepaalde antidiarrhoica, en opioïde analgetica), is het mogelijk dat de patiënt geen baat heeft bij de opioïdagonist.

Er is geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteractie tussen nalmefeen en alcohol. Er lijkt een lichte aantasting van het cognitieve en psychomotorische functioneren te zijn na toediening van nalmefeen. Het effect van nalmefeen in combinatie met alcohol was echter niet groter dan de som van de effecten van elke ingenomen substantie afzonderlijk.

Gelijktijdige inname van alcohol en Selincro voorkomt de bedwelmende effecten van alcohol niet.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van nalmefeen bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Selincro wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat nalmefeen/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is onbekend of nalmefeen wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding te staken ofwel om de behandeling met Selincro te staken/niet in te stellen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen

Vruchtbaarheid

In fertiliteitstudies bij ratten werden geen effecten waargenomen van nalmefeen op de vruchtbaarheid, het paren, de zwangerschap of spermaparameters.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals aandachtsstoornis, gezichtsvermogen afgenomen, abnormaal gevoel, nausea, duizeligheid, somnolentie, insomnia en hoofdpijn kunnen voorkomen na de toediening van nalmefeen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur.

Derhalve kan Selincro geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen en patiënten moeten vooral behoedzaam zijn aan het begin van een Selincro-behandeling.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van de bijwerkingen in Tabel 1 zijn berekend op basis van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.

De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea, duizeligheid, insomnia en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur.

Een verwarde toestand en, in zeldzame gevallen, hallucinaties en dissociatie werden gerapporteerd tijdens de klinische studies. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur (een paar uur tot een paar dagen). De meeste van deze bijwerkingen verdwenen als de behandeling werd voortgezet en kwamen niet terug bij herhaalde toediening. Hoewel deze voorvallen over het algemeen van korte duur waren, konden het verschijnselen zijn van een alcoholische psychose, een alcoholonthoudingssyndroom, of een comorbide psychiatrische aandoening.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Frequenties van de bijwerkingen

| *Systeem/orgaanklasse* | *Frequentie* | *Bijwerking* |
|---|---|---|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak | Verminderde eetlust |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak | Insomnia |
| | Vaak | Slaapstoornis |
| | | Verwarde toestand |
| | | Rusteloosheid |
| | | Verminderd libido (inclusief libidoverlies) |
| | Niet bekend | Hallucinatie (inclusief auditieve hallucinatie, gevoelshallucinatie, visuele hallucinatie en somatische hallucinatie) |
| | | Dissociatie |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Duizeligheid |
| | | Hoofdpijn |
| | Vaak | Somnolentie |
| | | Tremor |
| | | Aandachtsstoornis |
| | | Paresthesie |
| | | Hypo-esthesie |
| Oogaandoeningen | Niet bekend | Gezichtsvermogen afgenomen (grotendeels voorbijgaand) |
| Hartaandoeningen | Vaak | Tachycardie |
| | | Hartkloppingen |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak | Nausea |
| | Vaak | Braken |
| | | Droge mond |
| | | Diarree |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Hyperhidrose |
| | Niet bekend | Angio-oedeem |
| | | Urticaria |
| | | Pruritus |
| | | Uitslag |
| | | Erytheem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Spierspasmen |
| | Niet bekend | Myalgie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Niet bekend | Priapisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid |
| | | Asthenie |
| | | Malaise |
| | | Abnormaal gevoel |
| Onderzoeken | Vaak | Gewicht verlaagd |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

In een studie met patiënten gediagnosticeerd met pathologisch gokken, zijn doses tot 90 mg nalmefeen per dag onderzocht gedurende 16 weken. In een studie bij patiënten met interstitiële cystitis ontvingen 20 patiënten 108 mg nalmefeen per dag gedurende meer dan 2 jaar. Een enkelvoudige inname van 450 mg nalmefeen is gerapporteerd zonder veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie of lichaamstemperatuur.

Geen ongewoon patroon van bijwerkingen is waargenomen in deze situaties, maar de ervaring is beperkt.

Bij overdosering dient de patiënt geobserveerd en symptomatisch behandeld te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere middelen die op het zenuwstelsel ingrijpen, middelen voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid; ATC-code: N07BB05.

Werkingsmechanisme

Nalmefeen is een modulator van het opioïdsysteem met een duidelijk μ-, δ-, en κ-receptorprofiel.

- *In vitro*-studies hebben aangetoond dat nalmefeen een selectieve opioïdreceptorligand is met antagonistactiviteit op de μ- en δ-receptoren en gedeeltelijke agonistactiviteit op de κ-receptor.
- *In vivo*-studies hebben aangetoond dat nalmefeen alcoholconsumptie vermindert, mogelijk door het moduleren van de cortico-mesolimbische functies.

Gegevens van de preklinische studies, de klinische studies en uit de literatuur wijzen niet op enige vorm van afhankelijkheid of potentieel misbruik van Selincro.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Selincro bij het reduceren van alcoholconsumptie bij patiënten die afhankelijk zijn van alcohol (DSM-IV) is geëvalueerd in twee werkzaamheidsstudies. Patiënten met een voorgeschiedenis van delirium tremens, hallucinaties, convulsies, significante psychiatrische comorbiditeit of significante afwijkingen van de leverfunctie en patiënten met significante fysieke ontwenningsverschijnselen bij de screening of randomisatie werden uitgesloten. De meerderheid (80%) van de geïncludeerde patiënten had een hoog of zeer hoog DRL (alcoholconsumptie >60 g/dag bij mannen en >40 g/dag bij vrouwen, volgens de WHO DRL's van alcoholconsumptie) bij screening, van deze patiënten behield 65% een hoog of zeer hoog DRL tussen de screening en de randomisatie.

Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen. Na 6 maanden behandelen werden de patiënten die Selincro kregen in een uitloopperiode van één maand opnieuw gerandomiseerd tot placebo of Selincro. De werkzaamheid van Selincro is ook geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen die 1 jaar duurde. In totaal namen 1.941 patiënten deel aan de studies; 1.144 van hen werden behandeld met 18 mg Selincro indien nodig.

Tijdens het eerste bezoek werden de klinische status, de sociale situatie en het alcoholconsumptiepatroon van de patiënt geëvalueerd (op basis van rapportage door de patiënt). Bij het randomisatiebezoek, dat 1 tot 2 weken later plaatsvond, werd het DRL opnieuw geëvalueerd en werd de behandeling met Selincro geïnitieerd in combinatie met een psychosociale interventie (BRENDA) gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie. Selincro werd indien-nodig voorgeschreven, met als resultaat dat patiënten gemiddeld op ongeveer de helft van de dagen Selincro innamen.

De werkzaamheid van Selincro werd gemeten aan de hand van twee co-primaire eindpunten: de verandering in het maandelijkse aantal dagen dat er zwaar werd gedronken *(Heavy Drinking Days = HDD)* vanaf aanvang tot maand 6 van de studie en de verandering in de totale dagelijkse alcoholconsumptie *(Total Alcohol Consumption = TAC)* vanaf aanvang tot maand 6 van de studie. Een HDD werd gedefinieerd als een dag met een consumptie van ≥60 g pure alcohol bij mannen en ≥40 g bij vrouwen.

Een significante vermindering in het aantal HDD's en de TAC vond plaats bij sommige patiënten in de periode tussen het initiële bezoek (screening) en de randomisatie als gevolg van niet-farmacologische effecten.

In Studies 1 (n=579) en 2 (n=655) verminderde respectievelijk 18% en 33% van de totale populatie de alcoholconsumptie aanzienlijk in de periode tussen de screening en de randomisatie. Van de patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij aanvang ervoer 35% een verbetering als gevolg van niet-farmacologische effecten in de periode tussen het eerste bezoek (screening) en randomisatie. Bij de randomisatie gebruikten deze patiënten een zo kleine hoeveelheid alcohol dat er weinig ruimte was voor verdere verbetering (bodemeffect). Daarom werden patiënten die bij randomisatie een hoog of zeer hoog DRL hadden behouden, *post hoc* gedefinieerd als de doelgroep. In deze *post hoc*-populatie was het effect van de behandeling groter dan in de totale populatie.

De klinische werkzaamheid en de klinische relevantie van Selincro zijn geanalyseerd bij patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij de screening en de randomisatie. Bij aanvang hadden de patiënten gemiddeld 23 HDD’s per maand (11% van de patiënten had minder dan 14 HDD’s per maand) en consumeerden ze 106 g alcohol/dag. Het merendeel van de patiënten had volgens de *Alcohol Dependence Scale* een milde (55% met een score van 0-13) of matige (36% met een score van 14-21) alcoholafhankelijkheid.

*Post hoc-analyse van de werkzaamheid bij patiënten die een hoog of zeer hoog DRL hadden behouden op het moment van randomisatie*

In Studie 1 was het deel van de patiënten dat zich terugtrok hoger in de Selincro-groep dan in de placebogroep (50% versus 32%, respectievelijk). Het aantal HDD’s was bij aanvang 23 dagen/maand in de Selincro-groep (n=171) en 23 dagen/maand in de placebogroep (n=167). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD’s 9 dagen/maand in de Selincro-groep (n=85) en 14 dagen/maand in de placebogroep (n=114). De TAC was bij aanvang 102 g/dag in de Selincro-groep (n=171) en 99 g/dag in de placebogroep (n=167). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was de TAC 40 g/dag in de Selincro-groep (n=85) en 57 g/dag in de placebogroep (n=114).

In studie 2 was het deel van de patiënten dat zich terugtrok in de Selincro-groep hoger dan in de placebogroep (30% versus 28%, respectievelijk). Het aantal HDD’s was bij aanvang 23 dagen/maand in de Selincro-groep (n=148) en 22 dagen/maand in de placebogroep (n=155). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD’s 10 dagen/maand in de Selincro-groep (n=103) en 12 dagen/maand in de placebogroep (n=111). De TAC was bij aanvang 113 g/dag in de Selincro-groep (n=148) en 108 g/dag in de placebogroep (n=155). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was de TAC 44 g/dag in de Selincro-groep (n=103) en 52 g/dag in de placebogroep (n=111).

De responderanalyses van de gepoolde data van de twee studies worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2 Resultaten gepoolde responderanalyses bij patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij de screening en de randomisatie**

| Respons[a] | Placebo | Nalmefeen | Odds Ratio (95% BI) | p-waarde |
|---|---|---|---|---|
| TAC R70[b] | 19,9% | 25,4% | 1,44 (0,97; 2,13) | 0,067 |
| 0-4 HDD[c] | 16,8% | 22,3% | 1,54 (1,02; 2,35) | 0,040 |

a Patiënten die zich terugtrokken werden in de analyse als non-responders beschouwd

b ≥70% reductie ten opzichte van de aanvangswaarde in TAC in maand 6 (periode van 28 dagen)

c 0 tot 4 HDD's/maand in maand 6 (periode van 28 dagen)

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor Selincro tijdens de 1 maand durende uitloopperiode.

*1 jaar durende studie*

Deze studie omvatte in totaal 665 patiënten. 52% van deze patiënten had een hoog of zeer hoog DRL bij aanvang. Van deze patiënten behield 52% (overeenkomend met 27% van de totale populatie) een hoog of zeer hoog DRL bij randomisatie. In deze *post hoc*-doelgroep, stopten in verhouding meer patiënten die met nalmefeen werden behandeld (45%) dan patiënten die met placebo werden behandeld (31%). Het aantal HDD's was bij aanvang 19 dagen/maand in de Selincro-groep (n=141) en 19 dagen/maand in de placebogroep (n=42). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan na 1 jaar werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD's 5 dagen/maand in de Selincro-groep (n=78) en 10 dagen/maand in de placebogroep (n=29). De TAC was bij aanvang 100 g/dag in de Selincro-groep (n=141) en 101 g/dag in de placebogroep (n=42). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan na 1 jaar werkzaamheidgegevens beschikbaar waren, was de TAC 24 g/dag in de Selincro-groep (n=78) en 47 g/dag in de placebogroep (n=29).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Selincro in alle subgroepen van pediatrische patiënten met alcoholafhankelijkheid (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nalmefeen wordt snel geabsorbeerd na een enkelvoudige orale toediening van 18,06 mg, met een maximale concentratie ($C_{max}$) van 16,5 ng/ml na ongeveer 1,5 uur en een blootstelling (AUC) van 131 ng*uur/ml.
De absolute orale biologische beschikbaarheid van nalmefeen is 41%. Bij toediening van voedsel met een hoog vetgehalte stijgt de totale blootstelling (AUC) met 30% en de maximale concentratie ($C_{max}$) met 50%; de tijd tot maximale concentratie ($t_{max}$) wordt met 30 minuten verlengd ($t_{max}$ is 1,5 uur). Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Distributie

De gemiddelde eiwitgebonden fractie van nalmefeen in plasma is ongeveer 30%. Het geschatte distributievolume ($V_d$/F) is ongeveer 3.200 l.
Gegevens uit een PET-studie over de bezetting van de receptoren in de hersenen na enkelvoudig en herhaald dagelijks gebruik van 18,06 mg nalmefeen tonen een receptorbezetting van 94% tot 100% binnen drie uur na toediening. Dit suggereert dat nalmefeen de bloed-hersenbarrière makkelijk passeert.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt nalmefeen extensief en snel gemetaboliseerd tot de hoofdmetaboliet nalmefeen-3-O-glucuronide, waarbij het UGT2B7-enzym voornamelijk verantwoordelijk is voor deze omzetting en de UGT1A3- en UGT1A8-enzymen daar in mindere mate toe bijdragen. Een klein gedeelte van nalmefeen

wordt door sulfatering omgezet tot nalmefeen-3-O-sulfaat en door CYP3A4/5 tot nornalmefeen. Nornalmefeen wordt verder omgezet tot nornalmefeen-3-O-glucuronide en nornalmefeen-3-O-sulfaat. Van de metabolieten wordt niet gedacht dat ze een significant farmacologisch effect hebben op de opioïdereceptoren bij mensen, behalve nalmefeen-3-O-sulfaat, dat een vergelijkbare potentie heeft als nalmefeen. Nalmefeen-3-O-sulfaat is echter aanwezig in concentraties minder dan 10% van die van nalmefeen en het wordt dus zeer onwaarschijnlijk geacht dat dit een grote bijdrage levert aan het farmacologische effect van nalmefeen.

Eliminatie

Metabolisme door glucuronideconjugatie is het primaire mechanisme voor klaring van nalmefeen, met uitscheiding via de nieren als belangrijkste eliminatieroute voor nalmefeen en haar metabolieten. 54% van de totale dosis wordt als nalmefeen-3-O-glucuronide uitgescheiden via de urine, terwijl nalmefeen en haar andere metabolieten elk in hoeveelheden van minder dan 3% in de urine aanwezig zijn.
De orale klaring van nalmefeen (CL/F) werd geschat op 169 l/uur en de terminale halfwaardetijd werd geschat op 12,5 uur.
Uit gegevens over distributie, metabolisme en uitscheiding lijkt het dat nalmefeen een hoge hepatische extractieratio heeft.

Lineariteit/non-lineariteit

Nalmefeen vertoont een dosis-onafhankelijk lineair farmacokinetisch profiel bij een dosisinterval van 18,06 mg tot 72,24 mg, met een 4,4-voudige stijging van de $C_{max}$ en een 4,3-voudige stijging van de $AUC_{0\text{-}tau}$ (in of nabij *steady state*).
Nalmefeen vertoont geen substantiële farmacokinetische verschillen tussen de geslachten, tussen jong en oud of tussen etnische groepen.
Lichaamsomvang lijkt echter de uitscheiding van nalmefeen licht te beïnvloeden (klaring neemt toe naarmate de lichaamsomvang toeneemt), maar het wordt onwaarschijnlijk geacht dat dit klinisch relevant is.

Nierinsufficiëntie

Toediening van een enkele orale dosis nalmefeen 18,06 mg aan patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie, geclassificeerd met gebruikmaking van het geschatte glomerulaire filtratiepercentage, leidde tot een verhoogde blootstelling aan nalmefeen vergeleken met die bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie was de AUC voor nalmefeen respectievelijk 1,1 maal, 1,4 maal en 2,4 maal hoger. Bovendien waren de $C_{max}$ en de eliminatiehalfwaardetijd voor nalmefeen tot 1,6 maal hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Er werden in geen van de groepen klinisch relevante veranderingen in $t_{max}$ gezien. Voor de inactieve hoofdmetaboliet nalmefeen 3-O-glucuronide waren de AUC en de $C_{max}$ respectievelijk tot 5,1 maal en 1,8 maal hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij toediening van een enkelvoudige dosis van 18,06 mg nalmefeen aan patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie steeg de blootstelling in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met milde leverinsufficiëntie steeg de blootstelling 1,5 maal en daalde de klaring na orale toediening met ongeveer 35%. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie steeg de blootstelling 2,9 maal voor AUC en 1,7 maal voor $C_{max}$, terwijl de klaring na orale toediening met ongeveer 60% daalde. Geen klinisch relevante veranderingen werden waargenomen voor de $t_{max}$ of de eliminatiehalfwaardetijd bij deze groepen. Farmacokinetische gegevens na orale toediening van nalmefeen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet beschikbaar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Er is geen specifieke studie met orale toediening uitgevoerd bij patiënten ≥65 jaar oud. Een studie met IV toediening duidde erop dat er geen relevante farmacokinetische veranderingen zijn bij ouderen in vergelijking met niet-oudere volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de *Local Lymph Node Assay* bij muizen bleek dat nalmefeen sensibilisatie van de huid kan veroorzaken na topische toediening.

Onderzoek bij dieren wijst niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid, zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de geboorte of postnatale ontwikkeling.

In een embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitstudie bij konijnen werden in termen van verminderd foetaal gewicht en vertraagde ossificatie effecten, maar geen grote afwijkingen, waargenomen bij de foetussen. De AUC op het *no observed adverse effect level (*NOAEL) voor deze effecten was lager dan de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

In pre-postnatale toxiciteitsstudies bij ratten werd een toename van doodgeboren jongen en afname in postnatale levensvatbaarheid van jongen waargenomen. Dit effect werd beschouwd als een indirect effect gerelateerd aan toxiciteit bij de moederdieren.

De uitscheiding van nalmefeen en haar metabolieten in melk is aangetoond in studies bij ratten.

De niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactose, watervrij
Crospovidon, type A
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen
Dozen met 7, 14, 28, 42, 49 en 98 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Denemarken

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|---|---|
| EU/1/12/815/001 | 7 tabletten |
| EU/1/12/815/002 | 14 tabletten |
| EU/1/12/815/003 | 28 tabletten |
| EU/1/12/815/004 | 42 tabletten |
| EU/1/12/815/005 | 98 tabletten |
| EU/1/12/815/006 | 49 tabletten |

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2013
Datum van laatste verlenging: 10 november 2017

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu)